



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br/><b>A61K 9/70</b></p>  | <p><b>A1</b></p>   | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/20862</b></p> <p>(43) Internationales<br/>Veröffentlichungsdatum: 22. Mai 1998 (22.05.98)</p> |  |  |
| <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05820</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Oktober 1997 (22.10.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:<br/>196 46 392.0 11. November 1996 (11.11.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS<br/>LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir-<br/>licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und<br/>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZERBE, Horst, Georg<br/>[DE/US]; 25 Lake End Road, Green Pond, NJ 07435 (US).<br/>SERINO, Anthony, J. [US/US]; 919 Knoll Road, Boonton,<br/>NJ 07005 (US). GUO, Jian-Hwa [-/US]; 11 Carriage<br/>House Road, Sparta, NJ 07871 (US).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389<br/>Wesseling (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX,<br/>NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT,<br/>BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,<br/>NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht<br/>Mit internationalem Recherchenbericht.</p> </td> </tr> </table> |  |  | <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05820</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Oktober 1997 (22.10.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:<br/>196 46 392.0 11. November 1996 (11.11.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS<br/>LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir-<br/>licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und<br/>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZERBE, Horst, Georg<br/>[DE/US]; 25 Lake End Road, Green Pond, NJ 07435 (US).<br/>SERINO, Anthony, J. [US/US]; 919 Knoll Road, Boonton,<br/>NJ 07005 (US). GUO, Jian-Hwa [-/US]; 11 Carriage<br/>House Road, Sparta, NJ 07871 (US).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389<br/>Wesseling (DE).</p> | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX,<br/>NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT,<br/>BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,<br/>NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht<br/>Mit internationalem Recherchenbericht.</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05820</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Oktober 1997 (22.10.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:<br/>196 46 392.0 11. November 1996 (11.11.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS<br/>LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir-<br/>licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und<br/>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZERBE, Horst, Georg<br/>[DE/US]; 25 Lake End Road, Green Pond, NJ 07435 (US).<br/>SERINO, Anthony, J. [US/US]; 919 Knoll Road, Boonton,<br/>NJ 07005 (US). GUO, Jian-Hwa [-/US]; 11 Carriage<br/>House Road, Sparta, NJ 07871 (US).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389<br/>Wesseling (DE).</p>   | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX,<br/>NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT,<br/>BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,<br/>NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht<br/>Mit internationalem Recherchenbericht.</p> |  |  |  |
| <p>(54) Title: IMMEDIATE WETTABILITY WATER SOLUBLE FILM OR WATER SOLUBLE LAYER FOR ORAL APPLICATION</p> <p>(54) Bezeichnung: SOFORTIGE BENETZBARKEIT AUFWEISENDE(R) WASSERLÖSLICHER FILM ODER WASSERLÖSLICHE<br/>SCHICHT ZUR ORALEN APPLIKATION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A preparation for application in the oral cavity with one layer or film which adheres to the mucous membrane, characterized in that the adhesive layer or film contains a homogenous mixture consisting of a water soluble polymer, a mixture of non-ionic surface active materials, a polyalcohol, a cosmetic or pharmaceutical active substance, and a food flavouring or aromatic agent.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Eine Zubereitung zur Anwendung in der Mundhöhle mit einer/einem an der Schleimhaut haftklebenden Schicht oder Film ist dadurch gekennzeichnet, daß die haftklebende Schicht oder der haftklebende Film eine homogene Mischung enthält, bestehend aus einem wasserlöslichen Polymer, einer Mischung nichtionischer oberflächenaktiver Stoffe, einem Polyalkohol, einem kosmetischen oder pharmazeutischen Wirkstoff, und einem Geschmacks- oder Aromastoff.</p>  |  |  |  |  |

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                      |    |  |    |                                   |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                              | LS | Lesotho  | SI | Slowenien                         |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                             | LT | Litauen  | SK | Slowakei                          |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                           | LU | Luxemburg  | SN | Senegal                           |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                                | LV | Lettland   | SZ | Swasiland                         |
| AZ | Aserbaidshan                 | GB | Vereinigtes Königreich               | MC | Monaco   | TD | Tschad                            |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                             | MD | Republik Moldau                                    | TG | Togo                              |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                                | MG | Madagaskar   | TJ | Tadschikistan                     |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                               | MK | Die ehemalige jugoslawische<br>Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                      |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                         | ML | Mali   | TR | Türkei                            |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                               | MN | Mongolei   | TT | Trinidad und Tobago               |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                               | MR | Mauretanien  | UA | Ukraine                           |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                               | MW | Malawi   | UG | Uganda                            |
| BY | Belarus                      | IS | Island                               | MX | Mexiko   | US | Vereinigte Staaten von<br>Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                              | NE | Niger  | UZ | Usbekistan                        |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                                | NL | Niederlande  | VN | Vietnam                           |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                                | NO | Norwegen   | YU | Jugoslawien                       |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                          | NZ | Neuseeland   | ZW | Zimbabwe                          |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik<br>Korea | PL | Polen  |    |                                   |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea                       | PT | Portugal   |    |                                   |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                           | RO | Rumänien   |    |                                   |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                            | RU | Russische Föderation                               |    |                                   |
| CZ | Tschechische Republik        | LI | Liechtenstein                        | SD | Sudan  |    |                                   |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                            | SE | Schweden   |    |                                   |
| DK | Dänemark                     | LR | Liberia                              | SG | Singapur   |    |                                   |
| EE | Estland                      |    |                                      |    |  |    |                                   |

Sofortige Benetzbarkeit aufweisende(r) wasserlöslicher Film oder wasserlösliche Schicht zur oralen Applikation

Die vorliegende Erfindung offenbart eine Zubereitung, die pharmazeutische Wirkstoffe und/oder die Atmung erfrischende Wirkstoffe enthalten, zur Anwendung in der Mundhöhle. Der Träger umfaßt wasserlösliche Polymere in Kombination mit bestimmten Inhaltsstoffen und hat eine therapeutische und/oder kosmetische Wirkung. Der Film wird unter Verwendung bestehender Beschichtungstechnologien aufgestrichen und getrocknet und weist eine sofortige Benetzbarkeit auf, gefolgt von schneller Auflösung/Zersetzung bei Applikation in der Mundhöhle.

An der Schleimhaut haftende (mukoadhäsive) Dosiersysteme zur Anwendung in der Mundhöhle, mit denen therapeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe an die Mundschleimhaut abgegeben werden sollen, sind im Stand der Technik bekannt. Das US-Patent 5,047,244 beschreibt einen an der Mundschleimhaut haftenden Träger zur kontrollierten Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffs durch das Schleimhautgewebe, der eine wasserfreie, aber hydratisierbare Polymermatrix und amorphes Siliciumdioxid enthält.

Fakultativ kann ein wasserunlöslicher Film beigefügt werden, um die Oberfläche nichtadhäsiv zu gestalten.

Die WO 91/06270 des gleichen Erfinders offenbart einen dreischichtigen Film zur verlängerten Abgabe eines aktiven Wirkstoffs in der Mundhöhle.

In gleicher Weise offenbart US 4,876,092 eine flächenförmige, adhäsive Zubereitung, umfassend eine adhäsive Schicht, welche bestimmte wasserlösliche und wasserunlösliche Polymere und einen wasserunlöslichen Träger enthält, welcher an der Mundschleimhaut haftet und dabei einen aktiven Wirkstoff an die Mundhöhle abgibt.

Alle diese vorgenannten Vorrichtungen sind nicht vollständig wasserlöslich und verbleiben in der Mundhöhle, selbst nach Erreichen des therapeutischen Ziels, und bereiten dem Patienten ein gewisses Unbehagen im Mund, das hauptsächlich durch die Trägerschicht verursacht wird, welche einen unlöslichen Rückstand im Mund zurückläßt.

Eine Reihe von Versuchen wurde unternommen, um das ungute Gefühl in der Mundhöhle zu verringern, welches durch die Starrheit und mangelnde Flexibilität der Trägerschicht verursacht wurde, indem man weiche Filmträger einführte. Die Dokumente EP 0 200 508 und EP 0 381 194 schlagen die Verwendung von Polyethylenfilmen, Polyvinylacetat, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren, Metallfolien, Laminaten aus Stoff oder Papier und einem Plastikfilm, und ähnlichen Materialien als weiche Träger vor, wobei synthetische Harze wie Polyethylen, Vinylacetat-Homopolymere und Ethylen-Vinylacetat bevorzugte Materialien sind.

In gleicher Weise offenbart CA 1 263 312 die Verwendung von Polyolefinen wie Polyethylen, Polypropylen, Polyester, PVC, sowie Vliesstoffen als weiche Trägermaterialien.

Dennoch hinterlassen diese beim Patienten eine beträchtliche Menge von Rückständen des wasserunlöslichen Trägerfilms und verursachen daher immer noch ein unbehagliches Gefühl.

Eine naheliegende Lösung zur Überwindung dieses Problems war die Entwicklung schleimhauthaftender Filme, welche vollständig zerfallen oder sich im Speichel auflösen.

Fuchs und Hilmann (DE 24 49 865.5) stellten homogene, wasserlösliche Filme für buccale Zuführung von Hormonen her. Sie schlugen die Verwendung von wasserlöslichen Cellulosederivaten wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Methylhydroxypropylcellulose als Filmbildner vor.

Die beiden Patentschriften DE 36 30 603 und EP 0 219 762 offenbaren die Verwendung von quellbaren Polymeren wie Gelatine oder Maisstärke als Filmbildner, welche nach Ap-

plikation in der Mundhöhle langsam zerfallen, wobei sie einen aktiven Wirkstoff freisetzen, der im Film enthalten ist. Die gleichen Polymere können ebenfalls verwendet werden, um Filme herzustellen, die zur Zahnpflege dienen sollen, entsprechend der Beschreibung in EP 0 452 446.

Aber auch diese Zubereitungen rufen ebenfalls ein ungutes Gefühl im Mund hervor, insbesondere verursacht durch ihre anfängliche Starrheit und verzögerte Erweichung. Hieraus resultiert ein Bedarf für eine Komposition zur Verwendung in der Mundhöhle, die dem Erfordernis eines Wohlgefühls im Mund Rechnung trägt.

Die vorliegende Erfindung offenbart Verfahren und Zubereitungen, durch die ein unangenehmes Gefühl vermieden werden kann, und zwar durch Bereitstellen eines/einer sofortige Benetzbarkeit aufweisenden Films/Schicht zur Applikation an die Mundschleimhaut, und durch die eine Reißfestigkeit im freien Film erzielt wird, welche eine problemlose Beschichtung, Weiterverarbeitung und Verpackung eines verbraucherfreundlichen Produktes ermöglicht.

Die vorliegende Erfindung betrifft einen/eine schnell-auflösende(n) Film/Schicht, der/die an der Mundhöhle haftet und dabei einen pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoff abgibt, wobei der Film/die Schicht wasserlösliche Polymere, einen oder mehrere Polyalkohole und einen oder mehrere pharmazeutisch oder kosmetische wirksame Inhaltsstoffe enthält. Wahlweise kann die Formulierung eine Kombination von bestimmten Weichmachern oder oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Süßmitteln, Geschmacksstoffen, Geschmacksverbesserern oder anderer Corrigenzien enthalten, wie sie üblicherweise zur Modifikation des Geschmacks von für die Applikation in der Mundhöhle bestimmten Formulierungen Verwendung finden. Der resultierende Film ist gekennzeichnet durch eine sofortige Benetzbarkeit, welche den Film unverzüglich nach Applikation an das Schleimhautgewebe erweichen läßt, wodurch beim Patienten ein länger anhalten-

des unangenehmes Gefühl im Mund verhindert wird, sowie durch eine für normale Beschichtungs-, Schneid-, Aufschneid- und Verpackungsoperationen geeignete Reißfestigkeit.

Der mukoadhäsive Film der vorliegenden Erfindung enthält als wesentliche Bestandteile ein wasserlösliches Polymer oder eine Kombination von wasserlöslichen Polymeren, eine oder mehrere Weichmacher oder oberflächenaktive Stoffe, ein oder mehrere Polyalkohole und einen pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoff.

Die für den mukoadhäsiven Film verwendeten Polymere umfassen hydrophile und/oder wasserdispergierbare Polymere. Bevorzugte Polymere sind wasserlösliche Cellulosederivate. Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylcellulose sind, allein oder gemischt, besonders bevorzugt. Beispiele für andere, fakultative, Polymere werden nachfolgend genannt, ohne die Erfindung einzuschränken: Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylcellulose, Polyvinylalkohol, Natriumalginat, Polyethylenglycol, natürliche Gummen wie Xanthanharz, Traganth, Guarharz, Akazienharz, Gummiarabicum, wasserdispergierbare Polyacrylate wie Polyacrylsäure, Methylmethacrylatcopolymer, Carboxyvinylcopolymere. Die Konzentration des wasserlöslichen Polymers im fertigen Film kann zwischen 20 und 75 Gew.-% betragen. Eine bevorzugte Konzentration beträgt zwischen 50 und 75 Gew.-%.

Die für den mukoadhäsiven Film verwendeten oberflächenaktiven Stoffe können ein oder mehrere nichtionische oberflächenaktive Stoffe sein. Bei Verwendung einer Kombination von oberflächenaktiven Stoffen kann die erste Komponente ein Polyethoxysorbitan-fettsäureester oder ein  $\alpha$ -hydro- $\omega$ -hydroxypoly(ethoxy)-poly-(propoxy)-poly(ethoxy)-Blockcopolymer sein, während die zweite Komponente ein Polye-

thoxyalkylether oder ein Polyethoxy-rizinusölderivat sein kann.

Bevorzugt soll der HLB-Wert der Polyethoxysorbitanfett-säurester zwischen 10 und 20 betragen, wobei ein Bereich zwischen 13 und 17 besonders bevorzugt ist. Das  $\alpha$ -hydro- $\omega$ -hydroxypoly(ethoxy)-poly(propoxy)-poly(ethoxy)-Block-copolymer soll mindestens 35 Propoxy-Einheiten, bevorzugt mindestens 50 Propoxy-Einheiten enthalten.

Der Polyethoxyalkylether sollte einen HLB-Wert zwischen 10 und 20 besitzen, bevorzugt nicht weniger als 15. Das Polyethoxy-rizinusölderivat soll einen HLB-Wert zwischen 14 und 16 besitzen.

Um die erwünschte, sofortige Benetzbarkeit zu erreichen, soll das Verhältnis zwischen der ersten und der zweiten Komponente einer binären oberflächenaktiven Mischung zwischen 1:10 und 1:1 gehalten werden, bevorzugt zwischen 1:5 und 1:3.

Die Gesamtkonzentration der oberflächenaktiven Stoffe im fertigen Film hängt ab von den Eigenschaften der anderen Ingredienzien, soll jedoch üblicherweise zwischen 0.1 und 5 Gew.-% betragen.

Der Polyalkohol wird benötigt, um den erwünschten Weichheitsgrad des Filmes zu erreichen. Beispiele von Polyalkoholen umfassen Glycerin, Polyethylenglycol, Propylenglycol, Glycerinmonoester mit Fettsäuren, oder sonstige pharmazeutisch verwendete Polyalkohole. Die Konzentration von Polyalkohol in der Trockenmasse des Filmes beträgt üblicherweise 0.1 bis 5 Gew.-%.

Der Film ist besonders gut geeignet zur Abgabe eines weiten Bereiches pharmazeutisch aktiver Wirkstoffe durch die Schleimhautmembranen eines Patienten, insbesondere durch die buccalen Schleimhäute.

Therapeutische Wirkstoffe, die Absorptionsprobleme infolge begrenzter Löslichkeit, Abbau im Gastrointestinaltrakt oder

extensiven Metabolismus haben, sind besonders gut geeignet. Als Beispiele der einsetzbaren therapeutischen Wirkstoffe sind zu nennen: Hypnotica, Sedativa, Antiepileptica, Weckamine, Psychoneurotropica, Neuro-Muskelblocker, Antispasmodica, Antihistaminica, Antiallergica, Cardiotonica, Antiarrhythmica, Diuretica, Hypotensiva, Vasopressoren, Antitussiva, Expectorantia, Thyroidhormone, Sexualhormone, Antidiabetica, Antitumor-Wirkstoffe, Antibiotica sowie Chemotherapeutica und Narcotica. Die im Film einzulagernde Menge von Wirkstoff hängt von dessen Art ab und beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 20 Gew.-%, sie kann jedoch, falls zur Erzielung des gewünschten Effektes notwendig, höher liegen.

Kosmetische Wirkstoffe umfassen Atemerfrischer wie Menthol, andere Geschmacks-, Aroma- oder Duftstoffe, wie sie üblicherweise für die Mundhygiene verwendet werden, und/oder Wirkstoffe für Zahnpflege und/oder Mundhygiene, beispielsweise quartäre Ammoniumbasen. Die Wirkung von Geschmacks- und Aromastoffen kann durch Geschmacksverstärker wie Weinsäure, Zitronensäure, Vanillin oder dergleichen verstärkt werden.

Farbstoffe, welche wahlweise dem Film beigemischt werden, müssen hinsichtlich Toxizität sicher sein und sollten zur Verwendung in Kosmetika durch die zuständigen Behörden zugelassen sein.

Der erfindungsgemäße mukoadhäsive Film kann folgendermaßen hergestellt werden:

Der Polyalkohol, oberflächenaktive Stoffe, Weichmacher und andere mögliche Bestandteile außer dem/den wasserlöslichen oder wasserdispersiblen Polymeren werden mit einer genügenden Menge eines kompatiblen Lösungsmittels gelöst. Beispiele eines kompatiblen Lösungsmittels umfassen Wasser, Alkohole oder deren Mischungen. Nach Bildung einer klaren Lö-



sung wird das wasserdispersible Polymer oder die Mischung wasserdispersibler Polymere langsam unter Rühren und, falls notwendig, Hitze zugegeben, bis eine klare und homogene Lösung gebildet ist. Diese wird auf einen Träger aufgetragen und zu einem Film getrocknet. Das Trägermaterial muß eine Oberflächenspannung haben, die es ermöglicht, die Polymerlösung gleichmäßig über die vorgesehene Beschichtungsbreite zu verteilen, ohne daß die Lösung eingesaugt wird und somit eine destruktive Bindung zwischen Träger und Beschichtung entsteht.

Beispiele für geeignete Materialien umfassen nichtsilikonisierte Polyethylen-Terephthalat-Filme, nichtsiliconisiertes Kraftpapier, Polyethylen-imprägniertes Kraftpapier oder nichtsiliconisierten Polyethylenfilm.

Der Auftrag der Lösung auf das Trägermaterial kann mit jeder üblichen Vorrichtung ausgeführt werden. Eine speziell bevorzugte Auftragstechnik betrifft eine Walzenrakel-Streichmaschine.

Die Dicke der resultierenden Filmschicht hängt von der Konzentration der Feststoffe in der Beschichtungslösung sowie von der Spaltbreite der Beschichtungsmaschine ab und kann zwischen 5 und 200 µm variieren. Die Trocknung des Films wird in einem Heißluftbad unter Verwendung eines Trocknofens, Trockentunnels, Vacuumtrockners oder anderer geeigneter Trockenvorrichtungen vorgenommen, welche die Wirkung des/der Wirkstoffs/Wirkstoffe oder der Geschmacksstoffe nicht negativ beeinträchtigen. Um ein unangenehmes Gefühl im Mund zuverlässig zu vermeiden, soll die Filmdicke 70 µm nicht überschreiten. Zur besseren Gebrauchserleichterung kann der Film in Stücke von geeigneter Größe und Form geschnitten und verpackt werden.

Die Erfindung wird anhand nachfolgender Beispiele veranschaulicht.

**Beispiel 1:**

15 g Sorbit, 6 g Glycerin, 0,5 g Polysorbat 80 (Tween 80), 2 g Brij 35, 25 g Zitronenminze-Äther, 3 g Aspartam, 15 g 1-Menthol und 3 g Zitronensäure werden bei 60°C in einer Mischung von 250 g Wasser und 250 g Ethanol solange gerührt, bis sich eine klare Lösung gebildet hat.

Zu der Lösung werden 30 g Hydroxypropylmethylcellulose langsam unter Rühren zugegeben, bis eine klare und homogene Lösung gebildet ist. Die resultierende Lösung wird dann bis auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und unter Verwendung einer üblichen Beschichtungs-/Trocknungsvorrichtung auf ein geeignetes Trägermaterial aufgestrichen, beispielsweise nichtsiliconisiertes polyethylenbeschichtetes Kraftpapier. Beschichtungsschichtdicke und Bahngeschwindigkeit müssen so geregelt werden, daß eine Trockenfilmdicke zwischen 20 und 50 µm erreicht wird. Die Trockentemperatur hängt von der Länge des Trockenofens und der Materialgeschwindigkeit ab und soll so eingestellt werden, daß die Lösungsmittel vollständig, oder zumindest weitgehend vollständig vom Film entfernt werden. Der resultierende Film wird vom Träger abgelöst und zum Gebrauch in Stücke von geeigneter Größe und Form zerteilt.

**Beispiel 2:**

3 g Sorbit, 1,5 g Kollidon 30 (Lieferant: BASF), 5 g Glycerin, 5 g Propylenglycol, 5 g Polyethylenglycol, 4 g Polysorbat 80 (Tween 80), 8 g Brij 35, 12 g Pfefferminzaroma, 0,8 g Aspartam werden in einer Mischung von 400 g Wasser und 400 g Ethanol bei 60°C unter Rühren aufgelöst. Zu der klaren Lösung werden 28 g Hydroxypropylmethylcellulose unter Rühren langsam zugegeben. Nach völliger Auflösung des Polymers wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und auf einen Träger unter den gleichen Beschichtungs- und Trocknungsbedingungen wie in Beispiel 1 aufgestrichen. Der

trockene Film wird wieder in Stücke von geeigneter Größe und Form zerteilt.

Beispiel 3:

15 g Sorbit, 22,5 g Glycerin, 2,5 Propylenglycol, 2,5 g Brij 35, 2,5 g Poloxamer 407, 3,5 g Cremophor RH 40, 9 g Kräutermintzearoma, 0,5 g Aspartam werden unter ständigem Rühren bei 60°C in einer Mischung von 250 g Wasser und 250 g Ethanol gelöst. Zu der klaren Lösung werden 75 g Hydroxypropylcellulose unter ständigem Rühren langsam zugegeben. Mit der klaren Lösung wird wiederum beschichtet und unter den beschriebenen Bedingungen getrocknet, wie in Beispiel 1; der trockene Film wird in Stücke von geeigneter Größe und Form zerteilt.

Beispiel 4:

3,6 Tween 80, 3,6 g Glycerin, 39 g Menthol und 171 g Kollidon 30 werden bei Raumtemperatur und unter Rühren in einer Lösung aus 600 ml Wasser und 2800 ml Ethanol gelöst.

247,5 g Hydroxypropylmethylcellulose werden dann langsam und portionsweise bei 50-55 °C hinzugefügt; es wird bis zur vollständigen Auflösung gerührt. Nach Abkühlen der Mischung werden, in Folge, 90 g Zitronenminzearoma, gefolgt von einer Lösung/Suspension aus 27,13 g Aspartam, 18 g Zitronensäure und 0,17 g FD&C yellow #5 in 120 ml Wasser unter Rühren hinzugefügt. Die klare Lösung wird unter den in Beispiel 1 angegebenen Bedingungen aufgestrichen und getrocknet; der trockene Film wird in Stücke von für die beabsichtigte Verwendung geeigneter Größe und Form zerteilt.

Beispiel 5:

165,4 g Kollidon 30 werden bei Raumtemperatur in einer Lösung aus 720 ml Wasser und 2660 ml Ethanol unter Rühren ge-

löst. Sodann werden 220,5 g Hydroxypropylmethylcellulose bei 55-60 °C hinzugefügt und so lange kräftig gerührt bis die Lösung klar und homogen ist. Nach Abkühlen der Mischung werden, in Folge, 78,75 g Geschmacksstoff, gefolgt von einer Mischung aus 26,88 g Nikotinsalicylat und 31,5 g Karamelflüssigkeit in 120 ml Wasser unter Rühren hinzugefügt. Die klare, gelbbraune Flüssigkeit wird unter den in Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen aufgestrichen und getrocknet und der trockene Film in Stücke von geeigneter Form und Größe zerteilt, zur Abgabe einer Nikotindosis von 1-2 mg pro Stück.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Zubereitung zur Anwendung in der Mundhöhle mit einer/einem an der Schleimhaut haftklebenden Schicht oder Film, dadurch gekennzeichnet, daß die haftklebende Schicht oder der haftklebende Film eine homogene Mischung enthält, bestehend aus einem wasserlöslichen Polymer, einem Polyalkohol, einem kosmetischen oder pharmazeutischen Wirkstoff, und einem Geschmacks- oder Aromastoff.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Polymer Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylcellulose, Polyvinylalkohol, Natriumalginat, Polyethylenglycol, Xanthanharz, Tragant, Guarharz, Akazienharz, Gummiarabicum, Polyacrylsäure, Methylmethacrylatcopolymer, Carboxyvinylcopolymere oder deren Mischungen umfaßt.
3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des wasserlöslichen Polymers in der Trockenmasse der Filmschicht zwischen 20 und 75 Gew.-% beträgt.
4. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung als wahlweise Bestandteile ein oder mehrere Weichmacher oder oberflächenaktive Stoffe enthält.
5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Komponente einer Mischung oberflächenaktiver Stoffe ein Polyethoxysorbitan-fettsäureester oder ein  $\alpha$ -hydro- $\omega$ -hydroxypoly(ethoxy)-poly(propoxy)-poly(ethoxy)-Blockcopolymer ist.

6. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Komponente des oberflächenaktiven Stoffs ein Polyethoxyalkylether oder ein Polyethoxyrizinusölderivat ist.

7. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyalkohol ausgewählt ist aus Glycerin, Polyethylenglycol, Propylenglycol oder Glycerinmonoestern mit Fettsäuren.

8. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe von Hypnotica, Sedativa, Antiepileptica, Weckaminen, Psychoneurotropica, Neuro-Muskelblockern, Antispasmodica, Antihistaminica, Antiallergica, Cardiotonica, Antiarrhythmica, Diuretica, Hypotensiva, Vasopressoren, Antitussiva, Expecto-  
ratoria, Thyroidhormonen, Sexualhormonen, Antidiabetica, Antitumor-Wirkstoffen, Antibiotica sowie Chemotherapeutica oder Narcotica.

9. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der kosmetische Wirkstoff Atemerfrischer wie Menthol, Geschmacks-, Aroma- oder Duftstoffe, wie sie üblicherweise für Mundhygiene verwendet werden, und/oder Wirkstoffe zur Zahn- oder Mundpflege umfaßt, wie quartäre Ammoniumbasen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 97/05820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | US 5 462 749 A (RENCER WILLIAM F) 31 October 1995<br>see column 2, line 18 - column 4, line 5<br>see column 5; examples II-XI<br>see column 1-7                        | 1-9                   |
| X          | DE 24 32 925 A (SCHERING AG) 22 January 1976<br>cited in the application<br>see page 2, paragraph 3 - page 4, paragraph 1<br>see page 11; example 5<br>see claims 1-14 | 1-9                   |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 1998

Date of mailing of the international search report

30. 01. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nL  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seegert, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 97/05820

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X  | WO 91 05540 A (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH)<br>2 May 1991<br>cited in the application<br>see page 3, line 2 - page 4, line 8;<br>claims 1-6<br>---  | 1-9                   |
| X  | EP 0 259 749 A (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH)<br>16 March 1988<br>cited in the application<br>see column 4, line 23 - column 5, line 19<br>see column 7, line 18 - line 24<br>see claims 1-12<br>--- | 1-9                   |
| X  | EP 0 250 187 A (JOHNSON & JOHNSON PROD<br>INC) 23 December 1987<br>see page 3 - page 4; claims 1-10<br>---  | 1-9                   |
| X  | US 4 713 239 A (BABAIAN EDUARD A ET AL)<br>15 December 1987<br>see column 17; example 10<br>---   | 1-9                   |
| X  | WO 92 15289 A (NOVEN PHARMA) 17 September<br>1992<br>see examples 9,11,21,23<br>see claims 1-61<br>---  | 1-9                   |
| P,X  | EP 0 781 550 A (ADIR) 2 July 1997<br>see claims 1-9; examples 1-12<br>-----   | 1-9                   |



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05820

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)   | Publication<br>date  |
|---|---------------------|--|--|
| US 5462749 A                              | 31-10-95            | US 5314915 A<br>US 5192802 A<br>CA 2078899 A   | 24-05-94<br>09-03-93<br>26-03-93   |
| DE 2432925 A                              | 22-01-76            | AT 346492 B<br>AU 8252775 A<br>BE 831024 A<br>CA 1067407 A<br>CH 625704 A<br>CS 181182 B<br>DD 122196 A<br>DK 295075 A,B,<br>EG 11756 A<br>FR 2276811 A<br>GB 1510999 A<br>IN 142428 A<br>JP 1304926 C<br>JP 51029218 A<br>JP 60028810 B<br>NL 7507785 A,B,<br>SE 413285 B<br>SE 7507659 A<br>US 4136145 A<br>US 4136162 A<br>ZA 7504305 A | 10-11-78<br>06-01-77<br>05-01-76<br>04-12-79<br>15-10-81<br>31-03-78<br>20-09-76<br>06-01-76<br>30-11-77<br>30-01-76<br>17-05-78<br>09-07-77<br>28-02-86<br>12-03-76<br>06-07-85<br>07-01-76<br>19-05-80<br>07-01-76<br>23-01-79<br>23-01-79<br>30-06-76 |
| WO 9105540 A                              | 02-05-91            | AU 627950 B<br>AU 6609490 A<br>CA 2044172 A<br>DE 59004042 D<br>EP 0452446 A<br>ES 2062562 T<br>FI 95346 B<br>JP 4502332 T<br>NO 179891 B<br>US 5354551 A  | 03-09-92<br>16-05-91<br>15-04-91<br>10-02-94<br>23-10-91<br>16-12-94<br>13-10-95<br>23-04-92<br>30-09-96<br>11-10-94   |
| EP 0259749 A                              | 16-03-88            | DE 3630603 A<br>AU 601478 B<br>AU 7792987 A  | 10-03-88<br>13-09-90<br>17-03-88   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05820

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|---------------------|---|--|
| EP 0259749 A                              |                     | CA 1313497 A<br>DE 3772136 A<br>JP 2620789 B<br>JP 63077816 A<br>US 4925670 A   | 09-02-93<br>19-09-91<br>18-06-97<br>08-04-88<br>15-05-90   |
| EP 0250187 A                              | 23-12-87            | US 4713243 A<br>AU 7415587 A<br>CA 1297408 A<br>DE 3787573 D<br>DE 3787573 T<br>IE 61785 B<br>JP 8253414 A<br>JP 2540332 B<br>JP 63019152 A<br>KR 9411243 B<br>SG 107694 A<br>US RE33093 E  | 15-12-87<br>17-12-87<br>17-03-92<br>04-11-93<br>10-02-94<br>30-11-94<br>01-10-96<br>02-10-96<br>26-01-88<br>03-12-94<br>28-10-94<br>17-10-89                                     |
| US 4713239 A                              | 15-12-87            | US 4842854 A<br>US 4921695 A  | 27-06-89<br>01-05-90   |
| WO 9215289 A                              | 17-09-92            | US 5234957 A<br>AT 144704 T<br>AU 658870 B<br>AU 1461092 A<br>AU 2833195 A<br>CA 2104474 A<br>DE 69214938 D<br>DE 69214938 T<br>EP 0573576 A<br>EP 0728477 A<br>ES 2094906 T<br>JP 6508820 T<br>NO 933296 A<br>US 5332576 A<br>US 5446070 A | 10-08-93<br>15-11-96<br>04-05-95<br>06-10-92<br>28-09-95<br>28-08-92<br>05-12-96<br>15-05-97<br>15-12-93<br>28-08-96<br>01-02-97<br>06-10-94<br>01-11-93<br>26-07-94<br>29-08-95 |
| EP 0781550 A                              | 02-07-97            | FR 2742989 A<br>AU 7549696 A  | 04-07-97<br>03-07-97   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05820

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0781550 A                              |                     | CA 2193454 A               | 30-06-97            |
|   |                     | JP 9194395 A               | 29-07-97            |
|   |                     | NO 965475 A                | 30-06-97            |
| -----                                     |                     |                            |                     |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05820

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | US 5 462 749 A (RENCHER WILLIAM F)<br>31. Oktober 1995<br>siehe Spalte 2, Zeile 18 - Spalte 4, Zeile 5<br>siehe Spalte 5; Beispiele II-XI<br>siehe Spalte 1-7<br>---                         | 1-9                |
| X          | DE 24 32 925 A (SCHERING AG) 22. Januar 1976<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Seite 2, Absatz 3 - Seite 4, Absatz 1<br>siehe Seite 11; Beispiel 5<br>siehe Ansprüche 1-14<br>---<br>-/-- | 1-9                |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Januar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30. 01. 98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seegert, K

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05820

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | WO 91 05540 A (DESTITIN ARZNEIMITTEL GMBH)<br>2.Mai 1991<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Seite 3, Zeile 2 - Seite 4, Zeile 8;<br>Ansprüche 1-6<br>---   | 1-9                |
| X          | EP 0 259 749 A (DESTITIN ARZNEIMITTEL GMBH)<br>16.März 1988<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe Spalte 4, Zeile 23 - Spalte 5, Zeile 19<br>siehe Spalte 7, Zeile 18 - Zeile 24<br>siehe Ansprüche 1-12<br>--- | 1-9                |
| X          | EP 0 250 187 A (JOHNSON & JOHNSON PROD INC) 23.Dezember 1987<br>siehe Seite 3 - Seite 4; Ansprüche 1-10<br>---   | 1-9                |
| X          | US 4 713 239 A (BABAIAN EDUARD A ET AL)<br>15.Dezember 1987<br>siehe Spalte 17; Beispiel 10<br>---   | 1-9                |
| X          | WO 92 15289 A (NOVEN PHARMA) 17.September 1992<br>siehe Beispiele 9,11,21,23<br>siehe Ansprüche 1-61<br>---  | 1-9                |
| P,X        | EP 0 781 550 A (ADIR) 2.Juli 1997<br>siehe Ansprüche 1-9; Beispiele 1-12<br>-----  | 1-9                |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05820

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5462749 A                                       | 31-10-95                      | US 5314915 A                      | 24-05-94                      |
|  |                               | US 5192802 A                      | 09-03-93                      |
|  |                               | CA 2078899 A                      | 26-03-93                      |
| -----  |                               |                                   |                               |
| DE 2432925 A                                       | 22-01-76                      | AT 346492 B                       | 10-11-78                      |
|  |                               | AU 8252775 A                      | 06-01-77                      |
|  |                               | BE 831024 A                       | 05-01-76                      |
|  |                               | CA 1067407 A                      | 04-12-79                      |
|  |                               | CH 625704 A                       | 15-10-81                      |
|  |                               | CS 181182 B                       | 31-03-78                      |
|  |                               | DD 122196 A                       | 20-09-76                      |
|  |                               | DK 295075 A,B,                    | 06-01-76                      |
|  |                               | EG 11756 A                        | 30-11-77                      |
|  |                               | FR 2276811 A                      | 30-01-76                      |
|  |                               | GB 1510999 A                      | 17-05-78                      |
|  |                               | IN 142428 A                       | 09-07-77                      |
|  |                               | JP 1304926 C                      | 28-02-86                      |
|  |                               | JP 51029218 A                     | 12-03-76                      |
|  |                               | JP 60028810 B                     | 06-07-85                      |
|  |                               | NL 7507785 A,B,                   | 07-01-76                      |
|  |                               | SE 413285 B                       | 19-05-80                      |
|  |                               | SE 7507659 A                      | 07-01-76                      |
|  |                               | US 4136145 A                      | 23-01-79                      |
|  |                               | US 4136162 A                      | 23-01-79                      |
|  |                               | ZA 7504305 A                      | 30-06-76                      |
| -----  |                               |                                   |                               |
| WO 9105540 A                                       | 02-05-91                      | AU 627950 B                       | 03-09-92                      |
|  |                               | AU 6609490 A                      | 16-05-91                      |
|  |                               | CA 2044172 A                      | 15-04-91                      |
|  |                               | DE 59004042 D                     | 10-02-94                      |
|  |                               | EP 0452446 A                      | 23-10-91                      |
|  |                               | ES 2062562 T                      | 16-12-94                      |
|  |                               | FI 95346 B                        | 13-10-95                      |
|  |                               | JP 4502332 T                      | 23-04-92                      |
|  |                               | NO 179891 B                       | 30-09-96                      |
|  |                               | US 5354551 A                      | 11-10-94                      |
| -----  |                               |                                   |                               |
| EP 0259749 A                                       | 16-03-88                      | DE 3630603 A                      | 10-03-88                      |
|  |                               | AU 601478 B                       | 13-09-90                      |
|  |                               | AU 7792987 A                      | 17-03-88                      |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05820

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0259749 A                                       |                               | CA 1313497 A                      | 09-02-93                      |
|  |                               | DE 3772136 A                      | 19-09-91                      |
|  |                               | JP 2620789 B                      | 18-06-97                      |
|  |                               | JP 63077816 A                     | 08-04-88                      |
|  |                               | US 4925670 A                      | 15-05-90                      |
| EP 0250187 A                                       | 23-12-87                      | US 4713243 A                      | 15-12-87                      |
|  |                               | AU 7415587 A                      | 17-12-87                      |
|  |                               | CA 1297408 A                      | 17-03-92                      |
|  |                               | DE 3787573 D                      | 04-11-93                      |
|  |                               | DE 3787573 T                      | 10-02-94                      |
|  |                               | IE 61785 B                        | 30-11-94                      |
|  |                               | JP 8253414 A                      | 01-10-96                      |
|  |                               | JP 2540332 B                      | 02-10-96                      |
|  |                               | JP 63019152 A                     | 26-01-88                      |
|  |                               | KR 9411243 B                      | 03-12-94                      |
|  |                               | SG 107694 A                       | 28-10-94                      |
|  |                               | US RE33093 E                      | 17-10-89                      |
| US 4713239 A                                       | 15-12-87                      | US 4842854 A                      | 27-06-89                      |
|  |                               | US 4921695 A                      | 01-05-90                      |
| WO 9215289 A                                       | 17-09-92                      | US 5234957 A                      | 10-08-93                      |
|  |                               | AT 144704 T                       | 15-11-96                      |
|  |                               | AU 658870 B                       | 04-05-95                      |
|  |                               | AU 1461092 A                      | 06-10-92                      |
|  |                               | AU 2833195 A                      | 28-09-95                      |
|  |                               | CA 2104474 A                      | 28-08-92                      |
|  |                               | DE 69214938 D                     | 05-12-96                      |
|  |                               | DE 69214938 T                     | 15-05-97                      |
|  |                               | EP 0573576 A                      | 15-12-93                      |
|  |                               | EP 0728477 A                      | 28-08-96                      |
|  |                               | ES 2094906 T                      | 01-02-97                      |
|  |                               | JP 6508820 T                      | 06-10-94                      |
|  |                               | NO 933296 A                       | 01-11-93                      |
|  |                               | US 5332576 A                      | 26-07-94                      |
|  |                               | US 5446070 A                      | 29-08-95                      |
| EP 0781550 A                                       | 02-07-97                      | FR 2742989 A                      | 04-07-97                      |
|  |                               | AU 7549696 A                      | 03-07-97                      |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05820

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0781550 A                                       |                               | CA 2193454 A                      | 30-06-97                      |
|  |                               | JP 9194395 A                      | 29-07-97                      |
|  |                               | NO 965475 A                       | 30-06-97                      |
| -----  |                               |                                   |                               |